

Генетика человека

Лекция 14.

Принципы лечения наследственных заболеваний. Симптоматическое, патогенетическое, этиологическое лечение.

Ловинская Анна Владимировна,

**PhD, кафедра молекулярной
биологии и генетики**

Виды терапии

- Этиологическая – устранение причины болезни;
- Патогенетическая – устранение механизма болезни;
- Симптоматическая – устранение симптомов болезни.

Резистентность (невосприимчивость) наследственной патологии к терапии объясняет преимущественное применение в настоящее время симптоматической терапии, тогда как радикальная этиологическая и патогенетическая терапия большинства форм наследственной патологии отсутствует, или находится на стадии разработки.

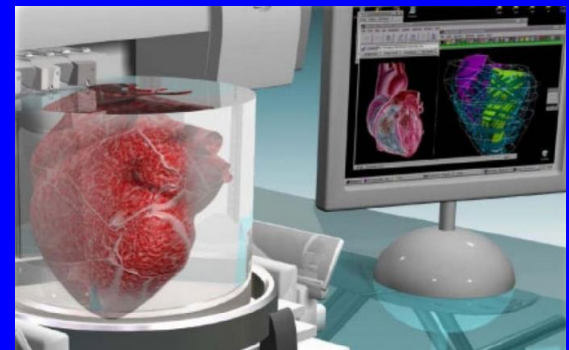


Этиологическая терапия

ТОЛЬКО ОНА ПОЗВОЛЯЕТ ПОЛНОСТЬЮ УСТРАНИТЬ ПРИЧИНУ БОЛЕЗНИ

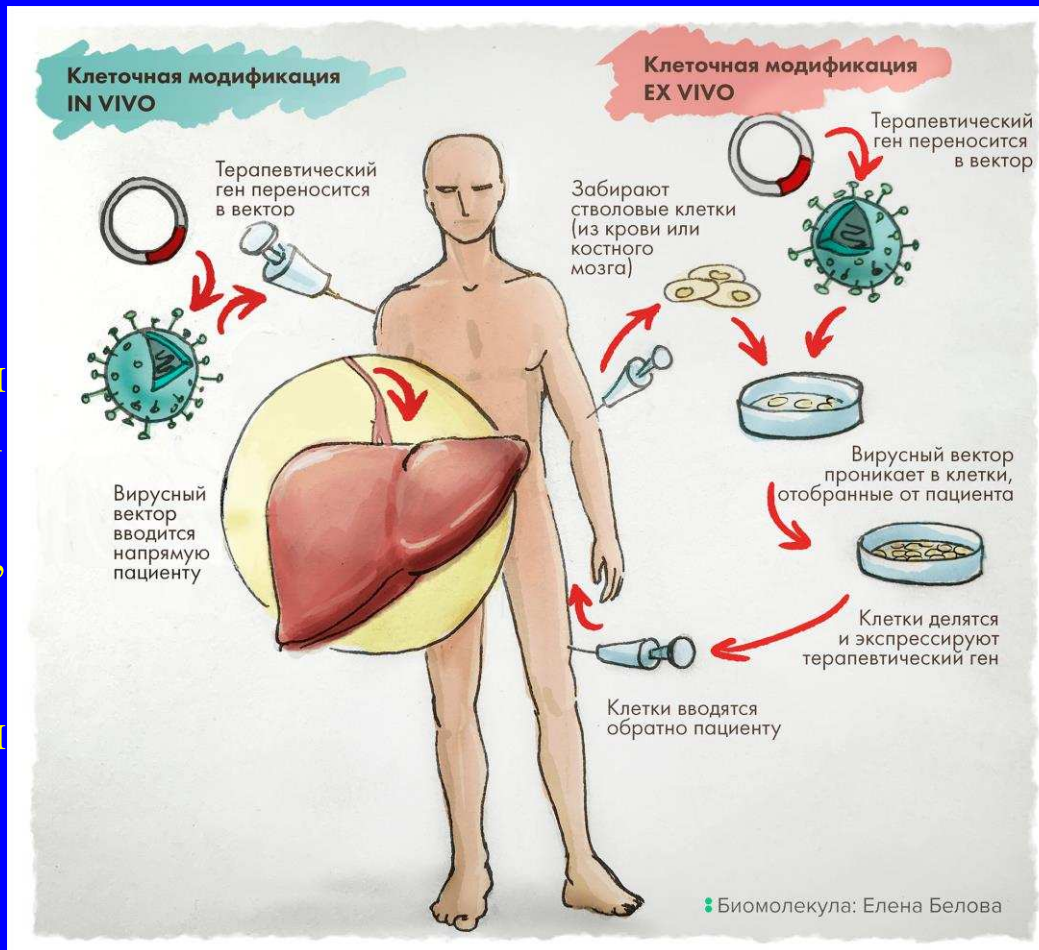
Радикальная терапия нацелена на замену:

- ✓ мутантного гена в поврежденной клетке его нормальной копией - генотерапия;
- ✓ поврежденных соматических клеток стволовыми клетками - клеточная терапия;
- ✓ поврежденных тканей новыми тканями - тканевая терапия.



Этиологическая терапия: генная терапия

Генная терапия - медицинское вмешательство, основанное на модификации генетического материала живых клеток. Клетки могут быть модифицированы *ex vivo* для последующего введения человеку или изменены *in vivo* непосредственно в организме



In vivo:

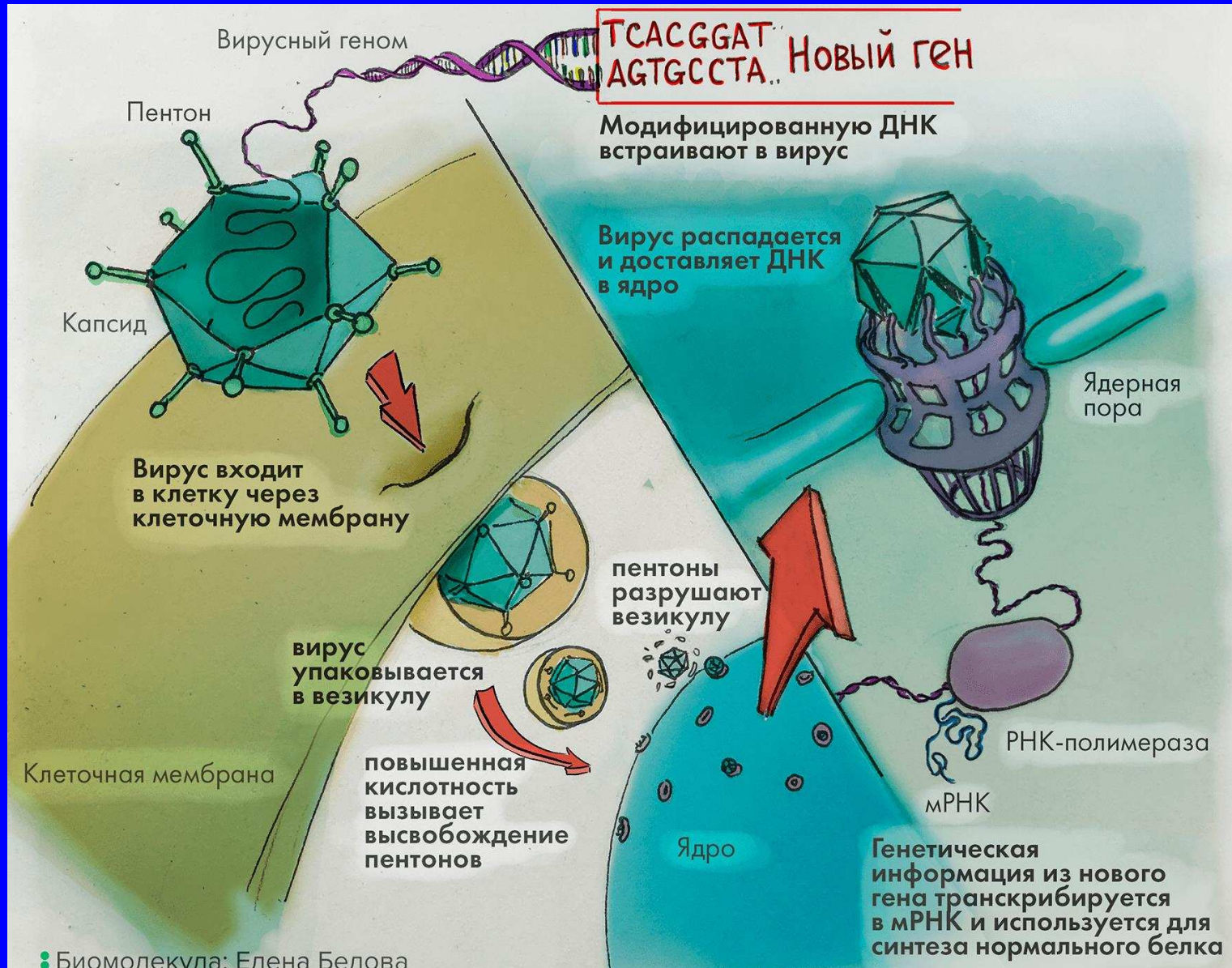
при лечении наследственных заболеваний органов зрения, нервно-мышечных расстройств и гемофилии

Ex vivo:

наследственные метаболические и иммунологические заболевания, а также некоторые онкологические болезни.

Этиологическая терапия: генная терапия

Векторы (рекомбинантная ДНК) – носители для доставки генов.



Этиологическая терапия: генная терапия

Основные типы используемых в генной терапии вирусных векторов

Основа вектора	Ретровирус	Лентивирус	Аденовирус	Аденоассоциированный вирус	Вирус простого герпеса
Тип нуклеиновой кислоты	РНК	РНК	ДНК	ДНК	ДНК
Емкость вектора	8 kb	8 kb	8-30 kb	5 kb	30 kb
Иммунный ответ	незначительный	незначительный	увеличенный	незначительный	незначительный
Возможность интеграции в геном	да	да	низкая	низкая	?
Долгосрочная экспрессия	да	да	нет	да	?
Основные преимущества	Репликация внедряемого генетического материала при делении клеток — передача в следующие клеточные генерации (за счет стабильной интеграции в геном). Подходит для <i>ex vivo</i> терапии.	Репликация внедряемого генетического материала при делении клеток — передача в следующие клеточные генерации (за счет стабильной интеграции в геном). Подходит для <i>ex vivo</i> терапии.	Высокая эффективность переноса гена в различные типы тканей	Вызывает незначительные воспалительные реакции, непатогенен	Безопасен, высокая емкость, доступен для <i>in vivo</i> терапии и

Этиологическая терапия: генная терапия

Недостатки генной терапии:

- сложность, трудоемкость, дороговизна технологии;
- высокая стоимость такого лечения;
- серьезные нежелательные явления нового типа, приводящие иногда даже к необратимым последствиям (вплоть до летального исхода);
- недостаточный период наблюдений за использованием генной терапии;
- несовершенство технологии доставки целевых генов.

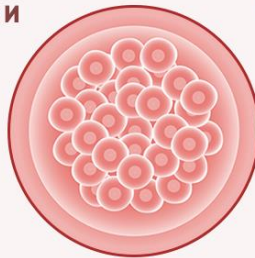
Этиологическая терапия: регенеративная медицина: клеточная терапия

Клеточная терапия основана на применении регенеративного потенциала стволовых клеток взрослого организма

ТИПЫ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

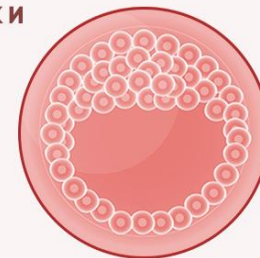
① ТОТИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

- наиболее универсальный тип стволовых клеток
- могут дифференцироваться в клетки всех видов тканей
- к ним относятся: яйцеклетка, зигота и клетки после нескольких циклов деления зиготы



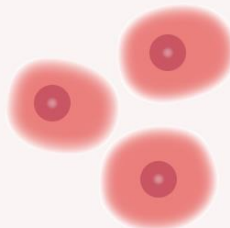
② ПЛЮРИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

- потомки тотипотентных клеток
- могут давать начало практически всем тканям и органам
- из этих клеток развиваются зародышевые листки: эктодерма, мезодерма и энтодерма



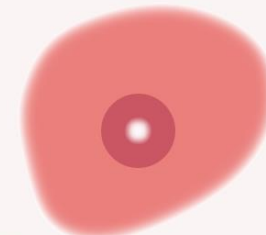
③ МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

- дают начало большому количеству типов клеток в пределах зародышевого листка
- к ним относятся: гемопоэтические, мезенхимные и некоторые другие стволовые клетки



④ УНИПОТЕНТНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

- незрелые клетки, которые производят лишь один тип клеток
- способность к самовоспроизведению ограничена определенным количеством делений
- к ним относят различные клетки-предшественники и бластные клетки



Этиологическая терапия: регенеративная медицина: клеточная терапия

- аллогенная трансплантация – пересадка клеток от донора;
- аутологичная трансплантация – пересадка клеток от пациента

Терапевтические продукты на основе клеток:

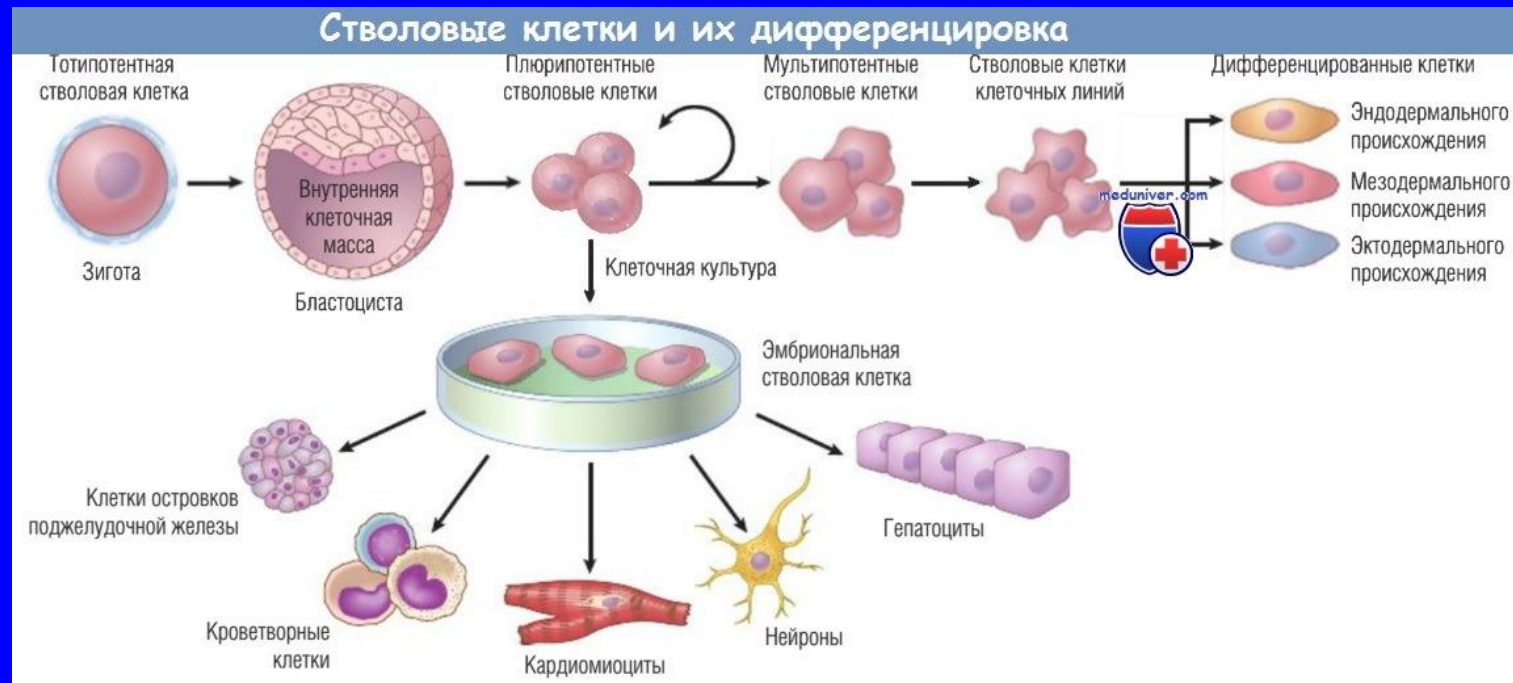
- ✓ живые донорские клетки человека, предназначенные для трансплантации без какой-либо модификации;
- ✓ живые форменные элементы крови человека для трансфузий, не подвергающиеся какой-либо модификации;
- ✓ живые клетки человека, включая форменные элементы крови, подвергающиеся различным манипуляциям для придания им определенных свойств или наращивания биомассы.

Этиологическая терапия: регенеративная медицина: клеточная терапия

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) способны дифференцироваться в клетки любого типа.

Подходы:

- дифференцировка ЭСК *in vitro* для получения специализированных клеток для трансплантации.
- использование ЭСК в качестве средств доставки генов, которые опосредуют коррекцию фенотипа с помощью технологии переноса генов.



Этиологическая терапия: регенеративная медицина: клеточная терапия

Потенциальное препятствие для использования ЭСК человека для лечения генетических нарушений - иммунореактивация трансплантированных клеток хозяином.

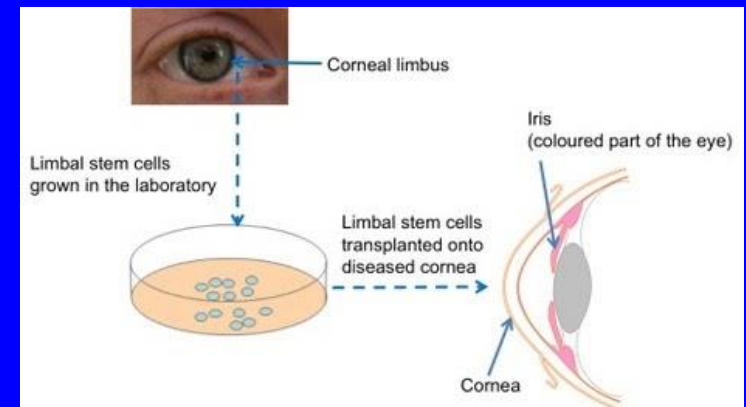
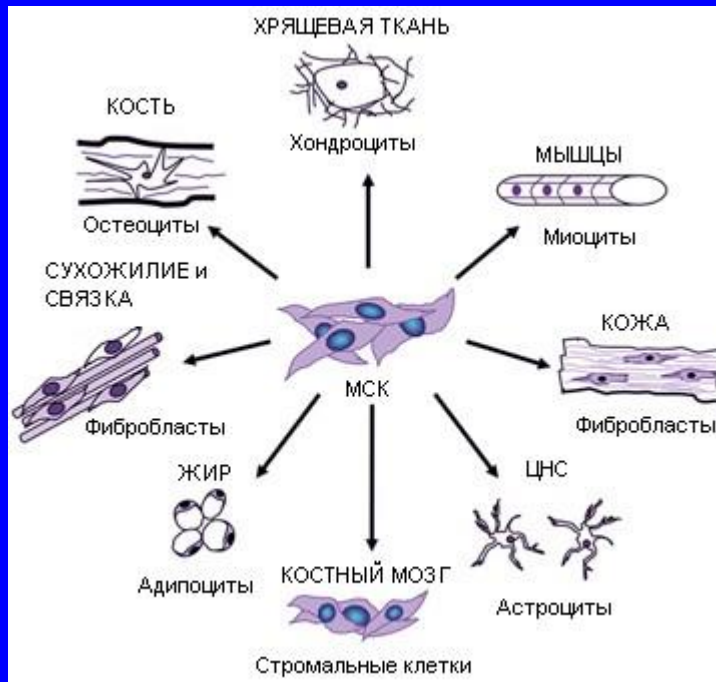
Это препятствие может быть преодолено с помощью:

- ✓ переноса гена с соответствующим нормальным геном в аутологичные клетки (такие как культивированные фибробласты кожи);
- ✓ переноса исправленного ядра в энуклеированную яйцеклетку от неродственного донора;
- ✓ разработки "исправленных" ЭСК;
- ✓ дифференцировки и трансплантации исправленных соответствующих клеток одному и тому же пациенту.

Этиологическая терапия: регенеративная медицина: клеточная терапия

Индукцированная терапия плюрипотентными стволовыми клетками

Терапия мезенхимальными стволовыми клетками представляет собой способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний, при восстановлении костей и метаболических заболеваниях костей, различных формах дегенерации сетчатки и заболеваниях глазных сосудов.



Этиологическая терапия: регенеративная медицина: тканевая терапия

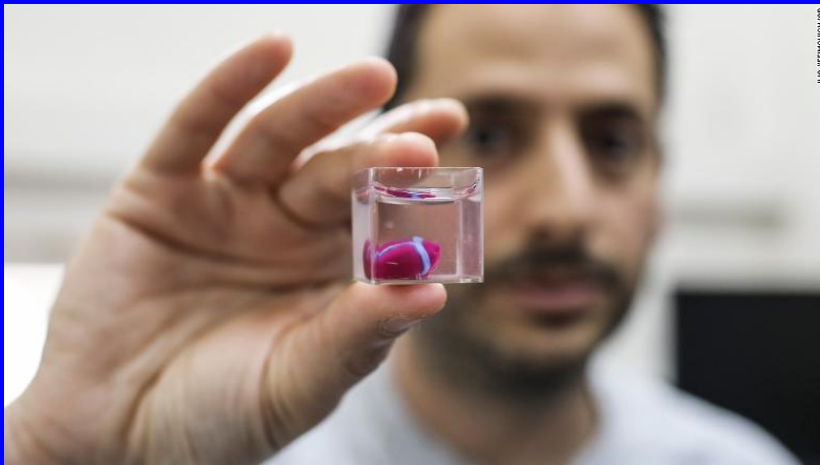
Трансплантация - пересадка какого-либо органа или ткани.

Виды трансплантации:

- аутотрансплантация (аутологичная трансплантация) - реципиент трансплантата является его донором для самого себя;
- изотрансплантация (изогенная трансплантация) - донором трансплантата является полностью генетически и иммунологически идентичный реципиенту однояйцовый близнец реципиента;
- аллотрансплантация (гомотрансплантация) - донором трансплантата является генетически и иммунологически отличающийся человеческий организм.
- ксенотрансплантация (межвидовая трансплантация) - трансплантация органов от животного другого биологического вида.

Этиологическая терапия: регенеративная медицина: тканевая терапия

3D-биопринтинг – «печать» органов и тканей: костная ткань, кожа, кровеносные сосуды, мочевого пузыря, щитовидная железа, почки, сердце



Исследователь из Тель-Авивского университета держит первое в мире трехмерное печатное сердце (2019)



Доктор медицины, профессор урологии, профессор Института регенеративной медицины Энтони Атала показывает почку, созданную биопринтером (2014).

https://www.youtube.com/watch?v=1_LAU9qPPZ8

<https://www.youtube.com/watch?v=bX3C201O4MA>

Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия направлена на устранение или блокирование механизмов наследственной болезни.

Она воздействует на обмен веществ в организме и проводится путем коррекции гормональных и метаболических нарушений, связанных с изменениями концентрации и функционирования утилизируемых в клетках и тканях субстратов и их метаболитов, являющихся белковыми и небелковыми продуктами экспрессии патологических генов.

Патогенетическая терапия зависит от:

- пути утилизации субстрата - это воздействие на путь, по которому субстрат вводится извне (например, с пищей), или на путь синтеза субстрата в самом организме;
- дефицита продуктов метаболизма субстрата.

Патогенетическая терапия: методы

1) Диетотерапия с ограничением или прекращением поступления в организм продукта, метаболизм которого нарушен в результате дефекта белка-фермента. Исключение предшественников из пищевого рациона дает выраженный положительный лечебный эффект.

Метаболические расстройства	Исключаемые пищевые компоненты
Фенилкетонурия	Фенилаланин
Гомоцистинурия	Метионин, гомоцистин
Болезнь «кленового сиропа»	Лейцин, изолейцин, валин
Метилмалоновая, пропионовая ацидемия	Изолейцин, метионин, треонин, валин
Гиперлипопротеидемия 1- и 2-го типов	Холестерин
Изовалериановая ацидемия	Лейцин
Галактоземия	Галактоза (молочные продукты)
Целиакия	Глутен
Подагра	Пурины
Болезнь Рефсума	Фитановая кислота
Гемохроматоз	Железо
Болезнь Вильсона-Коновалова	Медь

Патогенетическая терапия: методы

2) Устранение метаболического блока и выведение накапливающегося субстрата через обходные метаболические пути, с помощью:

- приема лекарств: для стимуляции ферментов дыхательных цепей митохондрий при митохондриальных болезнях назначают лекарственные препараты, содержащие филлохинон (витамины К1 и К3), янтарную кислоту, рибофлавин, никотинамид, витамины С и Е;
- введения коферментов (витаминов): при метилмалоновой ацидемии назначается кобаламин (витамин В12);
- введения чистого фермента в клетки-мишени: индукция фенобарбиталом ферментных систем при синдромах Жильбера и Криглера-Найяра;

3) Подавление активности ферментов: при порфирии, сопровождающейся высокой активностью аминолсуленат-синтетазы, назначают гематин, который ингибирует действие этого фермента.

Патогенетическая терапия: методы

4) **Стимуляция выведения субстрата**, препаратами, связывающими продукт выведения и делающими его нетоксичным, а сам продукт выводится через почки или желудочно-кишечный тракт: при болезни Вильсона-Коновалова, успешно применяется Д-пеницилламин, содержащий сульфгидрильные группы, образующие комплексы с тяжелыми металлами, в том числе медью.

5) **Заместительная терапия.**

- возмещение недостающего субстрата: при врожденном гипотиреозе раннее назначение тироксина предотвращает развитие болезни,
- возмещение недостающего фермента: введение аденозиндезаминазы при иммунодефиците. Используются аналоги человеческих энзимов, полученные с использованием технологий рекомбинантных ДНК. Препараты вводятся длительно при точно подтвержденном диагнозе.
- добавление кофактора: цистатионинурия, при которой лечебное действие принадлежит витамину В6.

Патогенетическая терапия: методы

6) Избирательная индукция синтеза одних ферментов и подавление синтеза других ферментов: применяется для терапии подагры, когда индуцируется синтез гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы и подавляется синтез фосфо-рибозилпирофосфата.

7) Замещение поврежденных клеток и тканей: переливание крови (гемофилия), пересадка почек (поликистоз почек у взрослых), трансплантация органов и клеток, содержащих нормальную ДНК (трансплантация вилочковой железы при синдроме Ди Джорджи);

8) Хирургическое лечение больных с наследственной и врожденной патологией - коррекция, удаление, трансплантация. Реконструктивная хирургия улучшает качество жизни больных с врожденными пороками сердца, при незаращении верхней губы и т.д.

9) Внутриутробная терапия и хирургия. Применяется для проведения лекарственной или хирургической коррекции в ходе инвазивных процедур при пренатальной диагностике (декомпрессия при гидронефрозе и гидроцефалии, внутриутробная терапия гемолитической болезни новорожденных и др.).

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия широко применяется при всех формах патологии человека. Она направлена на облегчение состояния больного, снижение темпа прогрессирования и тяжести течения патологического процесса, предотвращение развития осложнений.

Для симптоматической терапии общей патологии обычно используются:

- ✓ лекарственные препараты,
- ✓ локальные хирургические вмешательства,
- ✓ физиотерапевтические методы.



Спасибо за внимание!